

بررسی قدرت تست کولداگلوتینین در تشخیص TB

دکتر سید احمد خلیفه سلطانی^۱، دکتر صفر علی طالاری^۲، مهندس ناصر ولایی^۳، دکتر وحید شاه سنایی^۴
دکتر مهدی فرمانی^۵، دکتر محسن جعفرپور^۶

چکیده

سابقه و هدف: نظر به شیوع سل و مراحل پیجده و کند تشخیص قطعی آن و عوارض شناخته شده و بروز مقاومت و اهمیت تشخیص به موقع وگاهی سریع آن و با این ذهنیت که احتمالاً تست کولداگلوتینین می‌تواند در مراحل مقدماتی تشخیص مبتلایان به TB مفید باشد و به منظور تعیین قدرت این تست در تشخیص بیماران مسلول، این تحقیق در این بیماران و گروه شاهد آنها در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۷۸ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: تحقیق با طراحی تشخیصی روی تعداد ۱۰۱ نفر شامل ۳۶ بیمار با تشخیص قطعی TB و ۶۵ بیمار غیر TB انجام گرفت. از هر دو گروه ۱ میلی لیتر خون دریافت و تست کولداگلوتینین به روش Bed side انجام شد. در کسانی که اگلوتیناسیون به وقوع نپیوست تست منفی و در موارد تست مثبت بر اساس میزان آگلوتیناسیون که به صورت کلامپ‌های گلبول‌های قرمز در جدار لوله تشکیل شده بود به روش کیفی، کلاس‌های درجات ۱+، ۲+، ۳+ و ۴+ مشخص گردیدند و میزان حساسیت و اختصاصیت، PPV و NPV آن (بر حسب درجات مختلف تست) نسبت به تشخیص قطعی TB تعیین گردید.

یافته‌ها: ۳۶ بیمار TB به نسبت مساوی مرد و زن با دامنه سنی ۱۳ تا ۸۶ سال و میانگین سنی ۵۰/۸ سال بودند که ۶۹٪ درصد مبتلا به سل ریوی و ۳۰/۵ درصد مبتلا به سل خارج ریوی بودند. در صورتی که پاسخ تست کولداگلوتینین فقط در حد + ۳ و + ۴، مثبت قلمداد گردد، میزان حساسیت آن ۴۴/۴ درصد، اختصاصیت ۹۸/۵ درصد، ارزش پیشگویی مثبت آن ۹۴/۱ درصد، ارزش پیش‌بینی منفی آن ۷۶/۲ درصد و کارآئی کلی تست ۷۹/۲ درصد بود. با پاسخ‌های درجات کمتر از ۳+ میزان حساسیت و اختصاصیت تغییر می‌کرد. به صورتی که حساسیت تست به ۸۹ درصد می‌رسید.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: به نظر می‌رسد تست کولداگلوتینین ارزش پیش‌بینی مثبت قابل قبولی در بیماری سل دارد. احتمالاً می‌توان در غربالگری و هم چنین به عنوان روش تشخیص تأییدی به خصوص در مراحل اولیه برخورد با بیمار و نیز در بررسی تأثیر درمانی مبتلایان از این آزمون استفاده کرد. تصمیم‌گیری قطعی نسبت به یافته‌های آن نیاز به تکرار دارد.

واژگان گلیدی: سل، کولداگلوتینین، روش‌های تشخیصی.

۱- گروه بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲- گروه انگل شناسی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۳- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان،

مقدمه

به همین جهت و به علت اینکه راههای تشخیص سریع *TB* هم چون استفاده از *PCR* و ... همه‌جا در دسترس نمی‌باشد، به نظر می‌رسد هرگونه تست تشخیصی دیگری که به همراه مجموعه تست‌های تشخیصی ذکر شده در بالا بتواند به نزدیک‌تر شدن تشخیص پزشک به واقعیت کمک کند، در راستای این هدف باید به کار گرفته شود و بر اساس اینکه در برخورد با بیماران به طور تصادفی متوجه مثبت شدن تست کولداگلوتینین در بیماران سل شدیم و سپس مشخص گردید که مدتی پس از انجام درمان موفقیت‌آمیز بیماران این تست منفی می‌شود ولی در بیماران با *TB* مقاوم این مثبت شدن تست دوام پیدا می‌کند و با عنایت به اینکه این تست ساده، ارزان، در دسترس و سریع می‌باشد لذا به منظور تعیین قدرت آن در تشخیص *TB* این تحقیق بر روی مبتلایان به *TB* قطعی و گروه شاهد آنها در بیمارستان شهید بهشتی کاشان انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع تشخیصی (*Diagnostic*) انجام گرفت، تعداد ۳۶ فرد مبتلا به *TB* که با تشخیص قطعی در بیمارستان تحت درمان قرار گرفته بودند و نیز تعداد ۶۵ بیمار دیگر با تشخیص‌های غیر از *TB* انتخاب شدند.

بیماری‌هایی که می‌توانند تست کولداگلوتینین را مثبت نمایند شامل پنومونی مایکوپلاسمایی، مونونوکلئوز عفونی، لنفوم، هودچکین، اوریون، سرخک، محملک، سیروزکبدی و آنمی همولیتیک (۲) از گروه افراد شاهد حذف گردیدند.

یکی از دغدغه‌ها و نگرانی‌های متخصصین عفونی و جامعه پزشکی تشخیص بیماران مبتلا به *TB* است. بیماری سل اشکال مختلف و متنوع بالینی دارد و علائم بسیاری از امراض را می‌تواند تقليد نماید (۱). در مواردی بیماران نه در مراحل اولیه بلکه در مراحل پیشرفته و در تابلوهای بالینی پیچیده از جمله *ARDS* عفونت‌های مختلف و پروسه‌های غیرعفونی ریوی یا به صورت بد خیمی‌های خونی و غیره مراجعه می‌کنند. در صورتی که پزشک بخواهد منتظر جواب تشخیص قطعی *TB* بماند فرصت و بیمار هر دو از دست می‌روند. در این موارد پزشکان با تجارت کلینیکی و ظن به تشخیص *TB* با جمع‌بندی تفسیر مجموعه‌ای از روش‌های پاراکلینیکی مانند رادیوگرافی، *CBC*، *ESR*، تست *PPD* و غیره باید درمان بیمار را هر چه سریعتر آغاز نمایند. هر کدام از این تست‌ها کاستی‌های مخصوص خود را دارد. مثلاً در بعضی موارد توبرکلوز اندوبرونکیال، ممکن است رادیوگرافی قفسه صدری طبیعی باشد. در بسیاری موارد بیماری سل ممکن است *ESR* چندان افزایش نداشته و یا حتی طبیعی باشد، فرمول شمارش گلبولی طبیعی باشد یا حتی واکنش لکوموئید را نشان دهد یا در مواردی مثل پلورزی، پریتونیت، پریکارڈیت، سل ارزنی و یا حتی در سل ریوی پیشرفته یا در افراد پیر تست *PPD* منفی می‌باشد (۳).

تدابم این روند در تشخیص در مراحل حساس، می‌تواند باعث تأثیر در درمان و یا گاهی حتی *Over treatment* گردد که هر کدام عوارض و پیامدهای خاص خود را دارند که از جمله به عوارض دارویی، اشتباه در تشخیص اصلی و مرگ و میر باید اشاره کرد.

تشخيص قطعی *TB* به روش‌های اسمیر خلط، اسمیر شیره معده، بیوپسی، اسمیر *BAL* و منژیت موارد تست مثبت بسته به شدت آگلوتیناسیون و کلامپ گلبول‌های قرمز در جدار لوله به درجات ۱+، ۲+، ۳+ و ۴+ تفکیک شدند (تصویر ۱).

از هر نمونه، یک میلی‌لیتر خون گرفته و در لوله‌های *PT* ریخته و پس از انجام آزمایش به روش

تصویر ۱ - نمایش تست کولدآگلوتینین

۳۶ بیمار مسلول ۱۸ نفر (۵۰ درصد) مرد و ۱۸ نفر (۵۰ درصد) زن بودند. طیف سنی بیماران ۸۶-۱۳ سال و میانگین سنی آنها ۵۰/۸ سال بود. ۵/۶۹ درصد مبتلا به سل ریوی و ۳۰/۵ درصد مبتلا به سل خارج ریوی بودند.

روش‌های تشخیص بیماران مسلول به ترتیب اسمیر مثبت خلط (۶۸/۷ درصد)، پاتولوژی (۱۸/۷ درصد) منژیت *TB* (۶/۲ درصد)، اسمیر مثبت *BAL* (۳/۱ درصد)، اسمیر مثبت مایع آسیت (۳/۱ درصد) اسمیر مثبت شیره معده (۱/۳ درصد) و عود بیماری (۱/۳ درصد) بود.

خصوصیات فردی بیماران، راه‌های تشخیص، نوع سل، درجه مثبت شدن اسمیر خلط، علائم بالینی و جواب تست کولدآگلوتینین در فرم اطلاعاتی وارد گردید و میزان حساسیت، اختصاصیت، ارزش پیش‌بینی مثبت، ارزش پیش‌بینی منفی و میزان حساسیت و اختصاصیت و نیز کارآئی کلی تست کولدآگلوتینین نسبت به استاندارد تشخیص *TB* تعیین گردید.

یافته‌ها

تحقیق روی ۳۶ بیمار مبتلا به *TB* و ۶۵ فرد غیر مبتلا به *TB* جمعاً روی ۱۰۱ نفر انجام گرفت. از

جدول ۱- توزیع مبتلایان به TB و گروه شاهد آنها بر حسب تشخیص قطعی و تست کولداگلوتینین که 3^+

جمع	ندارد	دارد	TB تست <i>cold</i>
۶۴	۱	۱۶	مثبت
۸۴	۶۴	۲۰	منفی
۱۰۱	۶۵	۳۶	جمع

در جدول شماره ۲ شاخص‌های پنج گانه

حساسیت بر حسب درجات مختلف معیار مثبت بودن تست کولداگلوتینین (منفی تا 4^+) ارائه گردیده نشان می‌دهد که هرچه درجات معیار مثبت کولداگلوتینین افزایش یابد PPV افزایش و بر عکس NPV کاهش می‌یابد.

در جدول شماره ۱ توزیع نمونه‌ها بر حسب تشخیص قطعی و تست کولداگلوتینین با موارد مثبت ($\leq 3^+$) ارائه گردید نشان می‌دهد اگر صد ییمار مبتلا به TB باشند تست قادر به مشخص کردن $44/4$ آنها بوده (حساسیت) و اگر 100 نفر غیر مبتلا به TB باشند، تست قادر به جدا کردن $98/5$ نفر آنها خواهد شد (اختصاصیت).

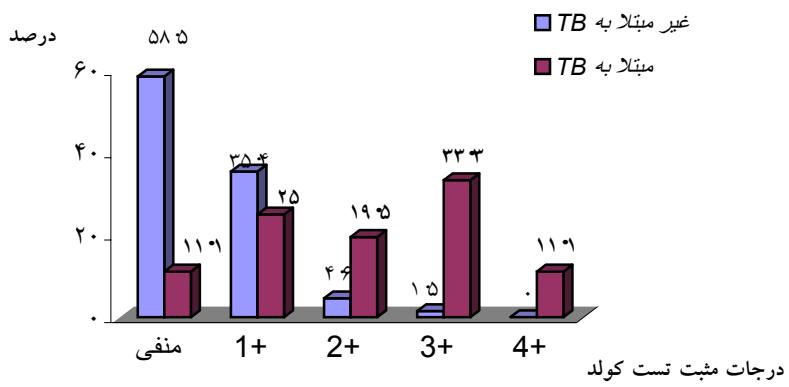
اگر تست اعلام کند که فرد مبتلا به TB است با احتمال $94/1$ درصد فرد واقعاً مبتلا است (PPV) و اگر تست اعلام کند که فرد TB ندارد به احتمال $76/2$ درصد واقعاً مبتلا به TB نیست (NPV). کارآئی کلی تست $79/2$ درصد بود.

جدول ۲- توزیع نمونه‌ها بر حسب شاخص‌های تشخیصی و به تفکیک درجات مثبت تست

کارآئی کلی تست	ارزش پیش بینی منفی	ارزش پیش بینی مثبت	اختصاصیت	حساسیت	درصد شاخص‌های تشخیصی تست
					معیار مثبت بودن تست
۶۹	۹۰	۵۴	۵۹	۸۹	$\geq 1^+$
۸۳	۸۲	۸۵	۸۵	۶۴	$\geq 2^+$
۷۹	۷۶	۹۴	۹۸/۵	۴۴	$\geq 3^+$

درصد موارد تست منفی وجود داشت ($P<0.0001$) و در مورد تست مثبت $\leq 3^+$ در TB گروه غیرمبتلا $1/5$ درصد و در مبتلایان به TB $44/4$ درصد مثبت بوده است.

توزیع نمونه‌های مبتلایان به TB و گروه شاهد آنها بر حسب درجات مختلف مثبت شدن تست کولداگلوتینین در نمودار شماره ۱ ارائه گردید و نشان می‌دهد که در غیر مبتلایان به TB $58/5$ درصد موارد تست منفی و در مبتلایان به TB , $11/1$



نمودار ۱ - توزیع ۱۰۱ بیمار مبتلا به *TB* و غیرمبتلا به *TB* در حسب درجات مثبت تست کولدآگلوتینین

سالم، غیر بیمار) از این میزان در بیماران بستری در بیمارستان کمتر است، می‌توان نتیجه گرفت که شاید در صورت انجام این تست در گروهی از افراد عادی جامعه، میزان مثبت شدن تست در افراد غیر مسلح (گروه شاهد) کمتر از این میزان، در مطالعه حاضر خواهد بود.

با توجه به مطالب مذکور، ویژگی تست آگلوتیناسیون باید بیشتر از میزان محاسبه شده باشد. این در حالی است که تنها $1/58$ درصد (1 نفر از 65 نفر گروه شاهد) نتیجه تست کولدآگلوتینین قویاً مثبت داشته ($\geq 3+$) در حالی که $44/4$ درصد بیماران مبتلا به سل تست قویاً مثبت ($\geq 3+$) داشتند.

اکنون به عنوان مثال تست آگلوتیناسیون سرد را با تست *PPD* مقایسه می‌کنیم. در مطالعه‌ای که در سال 1375 روی 1809 نفر در کاشان انجام شده است. حساسیت تست *PPD* $70/20$ درصد و ویژگی آن $70/6$ درصد محاسبه شده است (۶). در منابع دیگر نیز حساسیت تست *PPD* در بیماران با سل روی 75 درصد ذکر شده است (۶). البته تفسیر تست *PPD* به فاكتورهایی از قبیل میزان شیوع ابتلا به سل در جمعیت مورد نظر و میزان تماس و در

از 25 بیمار سل روی 13 مورد (52 درصد) و از 11 بیمار *TB* غیر روی 3 مورد ($37/3$ درصد) تست کولدآگلوتینین $\leq 3^+$ داشتند که نشان می‌دهد موارد تست قویاً مثبت در سل روی نزدیک به دو برابر سل غیر روی بود. (*N.S.*) در مبتلايان به سل روی با اسمير خلط قویاً مثبت (3^+) 14 نفر ($93/3$ درصد) تست کولدآگلوتیناسیون مثبت و 3 نفری که اسمير منفی داشتند دو نفر تست کولدآگلوتینین مثبت داشتند. (*N.S.*).

بحث

تحقیق نشان داد بر اساس تست کولدآگلوتینین $\leq 3^+$ ارزش پیش‌ینی مثبت تست $94/1$ درصد و اختصاصیت $98/5$ درصد بود. در بررسی پیشینه تحقیق مقاله تحقیقاتی که از این تست برای تشخیص *TB* استفاده کرده باشد، وجود ندارد و یا لااقل در دسترس قرار نگرفت و در یک مورد گزارش گردیده که این تست جهت *TB* به کار نرفته است (۴). با توجه به اینکه واکنش آگلوتیناسیون در این تست به علت وجود آنتی‌بادی‌های موجود در سرم افراد عادی (جامعه آنتی‌بادی‌های موجود در سرم افراد عادی (جامعه

استاندارد برای شاخص کولداگلوتینین استفاده کردیم و این تست نشان داد که اگر افراد مبتلا به سل باشند (با معیار ثبت تست $\leq 3^+$) ما در ۹۴/۱ درصد می توانیم آنها را شناسایی کنیم و (با معیار ثبت تست $\leq 1^+$) ارزش پیش‌بینی منفی آن ۹۰ درصد خواهد بود. با این ارقام این تست می‌تواند در غربالگری سریع بیماران به کار گرفته شود و احتمالاً در پیش‌بینی موارد مقاوم به درمان می‌تواند استفاده شود زیرا همانگونه که قبل‌اشاره شد در بیمارانی که تحت درمان قرار می‌گیرند پس از چند هفته شدت تست مثبت کولداگلوتینین کاهش یافته و سپس تست منفی می‌شود ولی در بیماران مبتلا به TB مقاوم دیده شد که این حادثه رخ نمی‌دهد و تست هم چنان مثبت باقی می‌ماند. (البته برای تعیین سیر مثبت ماندن تست در بیماران TB و زمان دقیق منفی شدن آن پژوهشی دیگر لازم است.

با توجه به اینکه نمونه‌های مثبت به حد کافی نبودند، انجام پژوهش‌های دیگر توصیه می‌شود. زیرا به هر حال صرف نظر از این تست، مسئله سل و تشخیص و کنترل آن از اولویت‌های پژوهش برای متخصصین و دست اندکاران و متولیان بیماران مناطق گرسیزی است. در پایان از همکاری صمیمانه جناب آقای دکتر علیرضا شریف متخصص بیماری‌های عفونی برای انجام دقیق این تحقیق تشکر و قدردانی می‌شود.

عرض قرار گرفتن افراد با مایکروبکتریوم‌های اتیپیک بستگی دارد. در حالی که حساسیت و ویژگی تست کولداگلوتیناسیون برابر ۸۹ درصد و ۵۹ درصد می‌باشد. البته با در نظر گرفتن پاسخ‌ها قویاً مثبت حساسیت به ۶۶ درصد کاهش می‌یابد اما ویژگی تست به ۹۸/۵ درصد می‌رسد.

اخیراً دو تست تشخیصی جدید TB یعنی تست‌های آنتیژن‌های اختصاص مایکروبکتریوم توبرکلوزیس به نام‌های CFP-10، ESAT-6، PDD بیشتر است (۷۳ درصد حساسیت و ۹۳ درصد اختصاصیت) (۵). همانگونه که ملاحظه می‌شود ترکیب دو حالت اول و سوم در تست کولداگلوتینین با حساسیت ۸۹ درصد و اختصاصیت ۹۸/۵ درصد از این تست‌ها نیز بیشتر است. بدین مفهوم که اگر تست کولداگلوتینین در بیمار مشکوک به TB کاملاً منفی باشد. به احتمال زیاد تشخیص توبرکلوز بعید است و در صورتی که تست قویاً مثبت شود به شرط رد کردن بیماری‌هایی که می‌توانند این تست را مثبت کنند، توبرکلوز قویاً برای بیمار مطرح است؛ با این تفاوت که تست PPD پس از ۷۲ ساعت، تست‌های فوق پس از ۹۶ ساعت ولی تست کولداگلوتینین سریعاً پاسخ می‌دهد. ضعفی که در این تحقیق وجود داشت، مواد کم مبتلایان به TB بود. از طرف دیگر ما از روش

References:

1. Braunwald E, Fauci AS, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
2. Dabrow MB, Gabuzda TG. Acquired hemolytic anemia. In: Conn RB, et al, eds. *Current Diagnosis and Treatment*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997.
3. Rom WN, Garay ST, editors. *Tuberculosis*. First edi. Boston: Little Brown; 1996.
4. Della RA, Trevisani G, Bombardieri S. Cryoglobulins and cryoglobulinemia; Diagnostic therapeutic considerations. *Clin Rev Allerg Immunol* 1998; 16: 249-64.
5. Laurens AH, Van Pinxter N. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP10. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7(2): 150-55.

۶. پیام. تعیین فراوانی موارد تست PPD میت در مراجعین به مرکز مبارزه با سل کاشان و ارتباط آن با بیماری سل در سال ۱۳۷۵. پایان نامه جهت اخذ دکترای پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، ۱۳۷۵.

